

Редкие осложнения терапии муковисцидоза: *Clostridium difficile*-ассоциированный колит

О.В.Кондратенко¹, А.В.Лямин¹, Е.А.Васильева², Е.А.Железнова¹

1 – ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

2 – Самарский областной центр по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой»: 443079, Самара, ул. Карла Маркса, 165а

Резюме

Цель. Определение группы риска по развитию *Clostridium difficile*-ассоциированного колита. **Материалы и методы.** Проведено исследование 61 образца кала на дисбактериоз кишечника у больных муковисцидозом ($n = 33$). Определен качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. В образцах оценена продукция токсинов А и В *C. difficile*. **Результаты.** У 100 % пациентов установлены различные нарушения качественного и количественного состава микрофлоры. Тест на продукцию токсинов А и В *C. difficile* оказался положительным у 5 (15,2 %) больных. **Заключение.** Показано, что данные пациенты могут быть отнесены к группе риска по развитию псевдомембранозного колита. Приведен клинический пример развития *C. difficile*-ассоциированного колита у пациентки с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Clostridium difficile*, дисбактериоз, псевдомембранозный колит.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-556-559

Rare complications of therapy of cystic fibrosis: *Clostridium difficile*-associated colitis

O.V.Kondratenko¹, A.V.Lyamin¹, E.A.Vasil'eva², E.A.Zheleznova¹

1 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia;

2 – Samara Regional Center on Cystic Fibrosis at N.I.Ivanova' Samara State Pediatric Clinical Hospital No.1: 165a, Karla Marksa str., Samara, 443079, Russia

Summary

The aim of this study was to determine a rate of *Clostridium difficile*-associated colitis in patients with cystic fibrosis (CF). **Methods.** Qualitative and quantitative bacteriological examination with identification of *C. difficile* toxins A and B production was done in 61 intestinal contents samples from CF patients who previously received antibiotics. **Results.** Various disorders of qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora were found in 100% of patients. Testing for *C. difficile* toxins A and B production was positive in 5 (15.2%) of patients. **Conclusion.** These patients could have a high risk of pseudomembranous colitis development.

Key words: cystic fibrosis, *Clostridium difficile*, dysbiosis, pseudomembranous colitis.

Муковисцидоз (МВ) продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время численность пациентов в центрах по лечению МВ возрастает благодаря увеличению продолжительности жизни и введению неонатального скрининга. При этом доказано, что помимо базисной терапии заболевания, немаловажны профилактика и своевременная коррекция возможных осложнений.

Длительно персистирующая инфекция нижних дыхательных путей при МВ и как следствие – необходимость регулярного применения антибактериальных препаратов (АБП) неизбежно ведет за собой изменения в составе кишечной микрофлоры. При нормальной микрофлоре в желудочно-кишечном тракте вырабатываются вещества с антибактериальной активностью (бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты – молочная, уксусная, масляная), которые предотвращают внедрение патогенных микроорганизмов, избыточный рост и развитие условно-патогенной микрофлоры, обеспечивая достаточный уровень колонизационной резистентности. Наиболее выраженными антагонистическими свойствами среди нормальных обитателей толстой кишки обладают бифидо-

и лактобактерии, энтерококки и кишечная палочка. Дисбиотические изменения в кишечнике, связанные с применением АБП, на фоне имеющегося синдрома мальабсорбции могут привести к избыточному росту патогенной анаэробной микрофлоры, при этом наибольшую опасность представляют токсигенные штаммы *Clostridium difficile*. В свою очередь, чрезмерный рост *C. difficile* приводит к повышенной чувствительности энтероцитов к ее токсинам.

C. difficile является классическим представителем грамположительных спорообразующих облигатно-анаэробных бактерий. Основными факторами патогенности данного микроорганизма являются экзотоксины, характеризующиеся наиболее выраженным прямым цитопатическим и энтеротоксическим эффектами. Известно, что токсин А, стимулируя гуанилатциклазу, повышает секрецию жидкости в просвет кишечника и способствует развитию диареи. Токсин В обладает выраженным цитопатическим действием. Предполагается, что при воздействии токсина В, ингибирующего синтез белка в энтеро- и колоноцитах, нарушается функция клеточных мембран. Это приводит к потере калия и развитию электролитных нарушений [1]. Необходимо

учитывать, что споры *C. difficile* устойчивы к воздействию стандартных физических и химических факторов. В связи с этой особенностью возбудитель способен длительное время выживать во внешней среде, что делает его потенциально опасным в качестве возбудителя внутрибольничных инфекций [2].

C. difficile может представлять отдельную проблему для пациентов с МВ, т. к. микроб может быть широко распространен в госпитальной среде, особенно в стационарах, где оказывается помощь пациентам, нуждающимся в длительном уходе. Важно учитывать этот факт в больничной среде, где находятся лица из групп риска по развитию АБП-ассоциированной диареи вследствие частого использования АБП или имеется большое количество других факторов риска, способствующих нарушению микробиоты кишечника. По данным ряда авторов, частота развития *C. difficile*-ассоциированного колита напрямую зависит от использования некоторых АБП: при назначении амоксициллина / клавуланата риск составляет 10–25 %, при назначении цефиксима – 15–20 %, при использовании ампициллина и клиндамицина – 5–10 %, при использовании прочих цефалоспоринов и макролидов, а также тетрациклинов – 2–5 %, при применении фторхинолонов – 1–2 %, при использовании триметоприма / сульфометаксозола – < 1 % [3]. Таким образом, пациенты с МВ входят в группу потенциального риска по развитию инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Инфицирование может осуществляться как экзогенным, так и эндогенным путем за счет активации собственной микрофлоры [4, 5].

Риск колонизации *C. difficile* у пациентов, находящихся на стационарном лечении, прямо пропорционален длительности пребывания в лечебно-профилактическом учреждении. С каждой последующей неделей стационарного лечения риск инфицирования *C. difficile* увеличивается на 8 %. Следовательно, риск инфицирования у пациентов с МВ в ряде случаев может достигать ≥ 40 %. Также необходимо учитывать, что диарея и колит, ассоциированные с *C. difficile*, могут развиваться не только в условиях стационара, но у амбулаторных больных при использовании АБП широкого спектра действия, при этом в группы максимального риска входят ослабленные пациенты и дети раннего возраста [6, 7].

По литературным данным, очень высокий показатель (до 70 %) обнаружения в кале *C. difficile* и / или ее токсинов отмечается у детей раннего возраста, особенно у новорожденных. При этом с возрастом частота носительства снижается [8, 9]. Оценить значение бессимптомного носительства довольно сложно, однако выявление в кале штаммов *C. difficile* или ее токсинов у детей с МВ должно учитываться клиницистами при назначении АБП, особенно обладающих потенциальной способностью развития псевдомембранозного колита.

Частота подобного осложнения у пациентов с МВ, безусловно, невелика, и в литературе представлены лишь единичные случаи развития подобного осложнения в России [10].

Материалы и методы

Проведено исследование 61 пробы кишечного содержимого от пациентов с МВ ($n = 33$) в возрасте от 1 года до 18 лет. Все обследованные получали предшествующую антибактериальную терапию, в т. ч. препараты, обладающие потенциальным риском развития псевдомембранозного колита; 21 (63,6 %) пациент обследован однократно, 7 (21,3 %) – 2-кратно, 1 (3,0 %) – 3-кратно, 1 (3,0 %) – 4-кратно, 2 (6,1 %) – 6-кратно, 1 (3,0 %) – 7-кратно.

Полученный биоматериал доставлялся в лабораторию не позднее 2 ч с момента сбора. В лаборатории проводилось исследование на кишечный дисбактериоз с дополнительным определением продукции токсинов А и В *C. difficile*.

Исследование на кишечный дисбактериоз проводилось по следующей схеме: 1 г нативных фекалий без консерванта растирались в стерильной ступке с 9 мл физиологического раствора (10^{-1}). Для выделения патогенных энтеробактерий из этого разведения производился посев на среду Плоскирева и одновременно – массивный посев из нативного кала в жидкую селенитовую среду обогащения (для выявления сальмонелл). Из основного разведения 1 : 10 готовились дополнительные 100-кратные разведения в физиологическом растворе до 10^{-3} – 10^{-5} ; затем из пробирки, в которой фекалии разведены до 10^{-5} , вносились по 0,1 мл на поверхность среды Эндо и Сабуро и 0,01 мл – на 5%-ный кровяной агар, универсальные хромогенные среды и селективный агар для клостридий. Для посева на бифидобактерии выполнялись дополнительные разведения до 10^{-11} . Посевы осуществлялись в полужидкую среду Блаурокка. Все среды, за исключением среды Сабуро, инкубировались в термостате при температуре 37 °C [11].

Результаты и обсуждение

При анализе 61 результата исследований на кишечный дисбактериоз выявлены следующие особенности: в 100 % случаев – изменения в качественном и количественном составе микрофлоры толстой кишки; снижение роста облигатной микрофлоры (бифидобактерий – до 10^8 – в 41 % (25 проб) случаев; до 10^7 – в 23 % (14 проб); до 10^6 – в 9,8 % (6 проб); до 10^5 – в 24,6 % (15 проб); лактобактерий – до 10^7 – в 32,8 % (20 проб); до 10^6 – в 11,5 % (7 проб); до 10^5 – в < 24,6 % (15 проб) случаев). Нормальное количество бифидо- и лактобактерий выявлено в 1,6 % (1 проба) и 31,1 % (19 проб) случаев соответственно. Количество *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью (ферментирующие лактозу) снижено до 10^6 – в < 93,4 % (57 проб) случаев. Выявлены условно-патогенные энтеробактерии: *Klebsiella pneumoniae* – от 10^4 до 10^5 – в 18,0 % (11 проб) случаев; *Proteus vulgaris* в титре 10^5 – в 8,2 % (5 проб) случаев. В 19,7 % (12 проб) случаев выделены кишечная палочка с гемолитической активностью в титре от 10^4 до 10^6 , штаммы *Citrobacter spp.* в титре от 10^4 до 10^5 – в 4,9 % (3 пробы) случаев; 3 штамма *Pseudo-*

monas aeruginosa выделены у 3 (9,1 %) пациентов, при этом у 1 (3,0 %) из них выявлена ассоциация *P. aeruginosa* + *Burkholderia cenocepacia*. Снижение содержания *Enterococcus spp.* в титре $\leq 10^5$ установлено в 26,2 % (16 проб) случаев, а в 9,8 % (6 проб) образцов — повышение содержания дрожжеподобных грибов $\geq 10^4$.

Одним из наиболее доступных методов определения наличия токсин-продуцирующих *C. difficile* в кале является иммунохроматографическое исследование. При помощи коммерческих тест-систем из нативного материала в течение 15–30 мин определяется наличие антигенов и токсинов А и В. При параллельном исследовании на наличие *C. difficile* в кале можно выделить группы риска по развитию псевдомембранозного колита. Диагностический иммунохроматографический экспресс-тест для качественного определения токсинов А и В *C. difficile* в нативном материале у наблюдаемых больных оказался положительным в 10 (16,4 %) пробах, полученных у 5 (15,2 %) пациентов. При этом у 1 пациента пробы были положительными 6-кратно, у 4 — 1-кратно.

Существует ряд патологоанатомических признаков, характерных для колита, вызванного *C. difficile*, которые позволяют провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями толстой кишки. Патоморфологическая картина слизистой оболочки толстой кишки при *C. difficile*-ассоциированной диарее в легкой форме отличается умеренной гиперемией и незначительным отеком слизистой кишечника, которые при тяжелых формах становятся значительно более выраженными. При развитии псевдомембранозного колита на фоне резко выраженных воспалительных изменений с геморрагиями в слизистой оболочке кишечника обнаруживаются небольшие по размеру желтоватые бляшки, плотно связанные с подлежащими тканями. Эти патологические структуры образованы скоплениями муцина, нитями фибрина и клетками, принимающими участие в воспалении. Сливаясь, бляшки образуют псевдомембраны, которые могут в отдельных случаях покрывать практически всю слизистую оболочку кишки толстым слоем фибринозно-пленчатых наложений на значительном протяжении кишечника. Пленки могут самопроизвольно отторгаться, при этом обнажаются множественные эрозии и язвы на слизистой оболочке кишки [7, 12].

К наиболее серьезным осложнениям *C. difficile*-ассоциированного колита относятся кишечные кровотечения, перфорация и развитие перитонита. Наибольшая вероятность тяжелых осложнений и летальных исходов при инфекции *C. difficile* наблюдаются у иммуносупрессивных детей с хроническими заболеваниями кишечника. По данным ряда исследователей, тяжелые колиты возникают у детей, получающих химиотерапию, страдающих болезнью Гиршпрунга, МВ или воспалительными заболеваниями кишечника другой этиологии [7, 13].

Безусловно, *C. difficile*-ассоциированный колит является редким осложнением терапии МВ, однако при несвоевременно начатой терапии и поздней ди-

агностике он может привести к развитию летального исхода. Несколько лет назад в Самарском областном центре по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой» наблюдался случай развития *C. difficile*-ассоциированного колита у ребенка, закончившегося летальным исходом.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б. 6 лет наблюдалась в Самарском областном центре по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой» с диагнозом МВ смешанной формы среднетяжелого течения. Больна с рождения. В возрасте 1 мес. в копрограмме — нейтральный жир в большом количестве. С 4 мес. на фоне введения прикорма появился жирный стул 3–4 раза в сутки. Диагноз установлен на 2-м году жизни на основании потовых проб, проведено определение мутаций (компаунд-гетерозигота по F508del). Получала необходимую базисную терапию с учетом клинко-лабораторных показателей (ферменты, препараты урсодезоксихолевой кислоты, ацетилцистеин, дорназа альфа). В возрасте 6 лет обострилось основное заболевание, лечились на дому — без эффекта. Госпитализирована в Самарский областной центр по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой». На фоне лечения состояние больной ухудшалось, появились диарея, признаки псевдомембранозного колита. При микроскопическом исследовании кала выявлены клостридии. В результате выраженной интоксикации и электролитных нарушений у девочки развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, легочное и кишечное кровотечение. При терапии осложнений метронидазолом и ванкомицином клинического эффекта не получено и на 27-й день госпитализации ребенок умер.

При аутопсии выявлены признаки отека легких и очаги кровоизлияний в легочную ткань; при исследовании брюшной полости в нижнем отделе пищевода — наличие содержимого темного цвета; в желудке — около 50 мл содержимого цвета кофейной гущи, слизистая оболочка — с утолщенными складками и точечными кровоизлияниями. Весь тонкий кишечник заполнен темной кровью, слизистая оболочка — серовато-белая, с точечными и более крупными кровоизлияниями. Весь толстый кишечник от слепой до прямой кишки расширен (диаметр 6–8 см); стенка кишки утолщена до 1 см, сероза — красновато-розового цвета. На отечной слизистой оболочке — множество желтовато-зеленоватых наложений в виде бляшек, плотно связанных с подлежащей тканью, а также скопления слизи. В отдельных участках пленки отслаиваются и обнажаются мелкие язвенные дефекты величиной до 0,6–0,8 см. При гистологическом исследовании толстой кишки обнаружены некроз слизистого слоя с массами фибрина, отек подслизистого слоя с лейкоцитарной, лимфо- и плазмоклеточной инфильтрацией, полнокровие сосудов; в тонкой кишке — десквамация эпителий ворсин, лимфоидноклеточная инфильтрация.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать заключение о значительных изменениях в качественном и количественном составе нормальной микрофлоры толстой кишки у пациентов с МВ, что обусловлено различными причинами (как непосредственно связанными с основным заболеванием, так и в связи с частыми и длительными курсами антимикробной химиотерапии). В связи с этим в обычную схему исследования кала на условно-патогенную микрофлору и кишечный дисбактериоз у пациентов с МВ целесообразно включать обследование на наличие токсинов А и В, а также использовать селективные среды для выделения *C. difficile*. При этом следует учитывать пациентов с высеvom *C. difficile* и положи-

тельными тестами качественного определения токсинов А и В в кале. В связи с высоким риском развития у данных пациентов псевдомембранозного колита при назначении терапии АБП требуется обязательный учет.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об идентификации *Clostridium difficile*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002; 4 (3): 200–232.
2. Gerding D.N., Johnson S., Peterson L.R. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995; 16: 459–477.
3. Шупелькова Ю.О. Антибиотикассоциированная диарея. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (6): 1–6.
4. Fekety R., Shsh A.B. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA*. 1993; 209: 71–75.
5. Samore M.H., DeGirolami P.C., Tlucko A. et al. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 181–187.
6. Заплатникова А.Л., Захарова И.Н., Коровина Н.А. *Clostridium difficile*-инфекция у детей. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12 (5): 373–376.
7. *Clostridium difficile*. In: Pickering L.K., ed. 2000 Red Book. Report of the Committee on Infection Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 2014–2016.
8. Rolfe R.D., Song W. Immunoglobulin and non-immunoglobulin components of human milk inhibit *Clostridium difficile* toxin A-receptor binding. *J. Med. Microbiol.* 1995; 42: 10–19.
9. Dallas S.D., Rolfe R.D. Binding of *Clostridium Difficile* toxin A to human milk secretory component. *J. Med. Microbiol.* 1998; 47: 879–888.
10. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
11. Отраслевой стандарт 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2003.
12. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н., ред. *Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика*. Книга 3.1. М.: Бином; 2013: 454–473.
13. Лабинская А.С., Волина Е.Г., Ковалевой Е.П., ред. *Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика*. Книга 3.2. М.: Бином; 2014: 284–288.
3. Shupel'kova Yu.O. Antibiotic-associated diarrhea. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 15 (6): 1–6 (in Russian).
4. Fekety R., Shsh A.B. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA*. 1993; 209: 71–75.
5. Samore M.H., DeGirolami P.C., Tlucko A. et al. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 181–187.
6. Zaplatnikova A.L., Zakharova I.N., Korovina N.A. *Clostridium difficile* infection in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2004; 12 (5): 373–376 (in Russian).
7. *Clostridium difficile*. In: Pickering L.K., ed. 2000 Red Book. Report of the Committee on Infection Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 2014–2016.
8. Rolfe R.D., Song W. Immunoglobulin and non-immunoglobulin components of human milk inhibit *Clostridium difficile* toxin A-receptor binding. *J. Med. Microbiol.* 1995; 42: 10–19.
9. Dallas S.D., Rolfe R.D. Binding of *Clostridium Difficile* toxin A to human milk secretory component. *J. Med. Microbiol.* 1998; 47: 879–888.
10. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. *Cystic Fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
11. *Dysbiosis of Gut Microbiota. A Protocol for Patient Management*. Branch Standard No.91500.11.0004-2003. Healthcare Ministry of Russian Federation, 2003 (in Russian).
12. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., eds. *Handbook on Medical Microbiology. Opportunistic Infections: Pathogens and Etiological Diagnosis*. Book 3.1. Moscow: Binom; 2013: 454–473 (in Russian).
13. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., eds. *Handbook on Medical Microbiology. Opportunistic Infections: Pathogens and Etiological Diagnosis*. Book 3.2. Moscow: Binom; 2014: 284–288 (in Russian).

Received March 20, 2016

UDC [616.24-003-004]-06:616.348-002

Информация об авторах

Кондратенко Ольга Владимировна – к. м. н., врач-бактериолог, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: helga1983@yandex.ru

Лямин Артем Викторович – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avlyamin@rambler.ru

Васильева Елена Александровна – врач-педиатр, руководитель Самарского областного центра по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой»; тел.: (846) 260-33-38; e-mail: vasilleva@rcf.ru

Железнова Елена Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: elena9446@mail.ru

Author information

Kondratenko Ol'ga Vladimirovna, PhD, Associate Professor at Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, a bacteriologist; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: helga1983@yandex.ru

Lyamin Artem Viktorovich, PhD, Associate Professor at Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, a bacteriologist; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: avlyamin@rambler.ru

Vasil'eva Elena Aleksandrovna, Head of Samara Regional Center on Cystic Fibrosis at N.I.Ivanova' Samara State Pediatric Clinical Hospital No.1; a pediatrician; tel.: (846) 260-33-38, e-mail: vasilleva@rcf.ru

Zheleznova Elena Anatol'evna, PhD, Associate Professor at Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, a bacteriologist; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: elena9446@mail.ru

Поступила 20.03.16

УДК [616.24-003-004]-06:616.348-002

References

1. Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. Current approach to *Clostridium difficile* identification. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2002; 4 (3): 200–232 (in Russian).
2. Gerding D.N., Johnson S., Peterson L.R. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995; 16: 459–477.